Factor VII, fibrinógeno y el diagnóstico del riesgo de aterotrombosis

M. García Mesa, A. Seuc Jo y R. Simón Carballo

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana. Cuba.

Antecedentes. Existen evidencias que sugieren que el fibrinógeno y el factor VII son factores de riesgo de enfermedades aterotrombóticas. Sin embargo, se han encontrado diferencias entre sujetos de diferentes países o nacionalidades, con respecto a las concentraciones plasmáticas de estas variables que se asocian a las enfermedades aterotrombóticas. No existen datos a cerca de la población cubana en este sentido.

Objetivos. El objetivo de este estudio fue obtener información sobre los valores plasmáticos del factor VII y el fibrinógeno en sujetos cubanos sanos y con enfermedades aterotrombóticas, lo que tendría utilidad para la utilización de estas variables en el diagnóstico del riesgo aterotrombótico en la población cubana.

Métodos. Se determinaron los valores plasmáticos de fibrinógeno y factor VII en 257 sujetos (de ambos sexos y 45 a 60 años de edad); 134 controles sanos y 123 pacientes con diferentes enfermedades aterotrombóticas. También se cuantificaron el colesterol total y los triglicéridos séricos. Otras variables tomadas en consideración fueron la edad, el índice de masa corporal, el hábito de fumar, la hipertensión arterial y la raza.

Resultados. La concentración de fibrinógeno, de colesterol y de triglicéridos, al igual que el índice de masa corporal, fueron significativamente superiores en los pacientes con respecto a los controles sanos. La regresión logística seleccionó la concentración de fibrinógeno, el hábito de fumar, la hipertensión y la raza como variables predictoras del riesgo de pertenecer al grupo de enfermos.

Conclusión. Los resultados son indicativos de que la dosificación de fibrinógeno, pero no la de factor VII coagulante, podría utilizarse para el diagnóstico de riesgo de enfermedades aterotrombóticas en Cuba.

Palabras clave:
Factor VII. Fibrinógeno. Aterotrombosis. Factor de riesgo. Cuba.

FACTOR VII, FIBRINOGEN AND DIAGNOSIS OF THE RISK FOR ATHEROTHROMBOSIS

Background. Fibrinogen and factor VII have been proposed as risk factors for atherothrombosis. However, some differences have been found between people from different countries or nationalities with respect to the concentrations in plasma of these variables, which are associated to atherothrombotic diseases. There are no data about Cuban population in this topic.

Objective. This study was aimed to obtain information about plasma levels of factor VII and in Cuban subjects with and without atherosclerotic diseases, in order to use the measurement of these variables in the diagnosis of the risk for atherothrombosis.

Methods. Plasma fibrinogen and factor VII were determined in 257 subjects (male and female, age 45-60), including 134 healthy subjects and 123 patients suffering from atherothrombotic diseases. Serum total cholesterol and triglycerides concentrations were also measured. Other variables were, body-mass index, smoking habits, hypertension and race.

Results. Fibrinogen was significantly higher in the patients than controls (2.85 ± 0.88 vs 2.56 ± 0.54 g/L, p = 0.174). There was no difference between both groups in relation to factor VII (100.4 ± 36.3% and 96.1 ± 36.0% patients and controls respectively). Fibrinogen (> 2.2 vs < = 2.2 g/L), arterial hypertension, smoking habits and

Correspondencia: Dra. M. García Mesa.
Departamento de Bioquímica.
Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.
Calzada del Cerro 1551. Cerro. Ciudad de la Habana. Cuba.
Correo electrónico: bioquim@infomed.sld.cu

race (brown vs black) were selected by logistic regression as predictors of the risk for atherothrombosis (relative risk = 3.58; 57.04; 2.71 and 1.31, respectively).

Conclusion. The results suggest that fibrinogen, but not factor VII might be measured to diagnose the risk for atherothrombotic diseases in Cuba.

Key words:
Fibrinogen. Factor VII. Thrombotic risk.

Introducción

En las últimas 2 décadas a la lista de factores y marcadores de riesgo de enfermedades aterotrombóticas se han sumado algunas variables hemostáticas, especialmente el fibrinógeno y el factor VII[1-4]. Esto hace pensar en la posibilidad de incluirlas en la determinación del riesgo de aterotrombosis. Sin embargo, no existe una definición de los rangos de valores de estas variables asociados al riesgo. El objetivo de este trabajo fue comparar las concentraciones plasmáticas de factor VII coagulante y de fibrinógeno en pacientes con enfermedades aterotrombóticas y sujetos sanos con el fin de reunir los datos necesarios para incorporar la medición de estas variables al diagnóstico del riesgo aterotrombótico en la población cubana.

Pacientes y métodos

En el estudio participaron 2 grupos de sujetos, que dieron su consentimiento por escrito. Después de recibir una explicación de sus características. El grupo formado por los pacientes incluyó a 123 sujetos de ambos sexos (77 varones y 46 mujeres; edad media ± desviación estándar [DE] 52,3 ± 8,2 años; límites, 44-61 años) atendidos en el Instituto Nacional de Angiología. Todos estaban en condiciones clínicamente estables y habían sido atendidos regularmente durante un período superior a 6 meses, por padecer alguna enfermedad aterotrombótica, incluidos 33 pacientes con angina inestable (11 varones y 22 mujeres, de 52,2 ± 5,8 años de edad), 29 con infarto agudo del miocardio (21 varones y 8 mujeres, de 53,0 ± 5,6 años de edad), 36 con aterosclerosis de miembros inferiores (25 varones y 11 mujeres, de 48,8 ± 6,5 años de edad), 25 con más de una enfermedad aterotrombótica (19 varones y 6 mujeres, de 53,2 ± 6,9 años de edad).

Un criterio de exclusión del estudio fue estar bajo terapia anticoagulante oral.

El grupo control estuvo formado por 134 sujetos (72 varones y 62 mujeres, 52 ± 5,0 años; límites, 41-73 años), que fueron sometidos a chequeo médico laboral y que no presentaban alteraciones electrocardiográficas ni historia de ninguna enfermedad vascular o hepática.

Todos los sujetos entraron en el estudio de forma consecutiva y fueron sometidos a un interrogatorio en la consulta médica, donde se rellenó una plantilla para la recogida de los datos sobre sexo, edad, raza, diagnóstico (en el caso de los pacientes), tabaquismo, hipertensión, masa corporal (kg), talla (cm) y tratamiento médico.

Los sujetos fueron clasificados como de raza negra, blanca o mestiza, de acuerdo con el color de su piel.

Se consideraron fumadores los sujetos que consumían algún tipo de tabaco diariamente durante, por lo menos, el último mes[5].

Los indicadores de hipertensión arterial fueron cifras de presión arterial iguales o superiores a 140/90 mmHg o el antecedente de estar recibiendo tratamiento para esta afección[6].

Estudios de laboratorio

Se obtuvieron muestras de sangre de cada uno de los sujetos entre las 7,30 y las 9,00 h y después de 12-14 horas de ayuno. La extracción se realizó mediante la punción de una vena antecubital con una aguja 21G acoplada a una jeringuilla plástica desechable. La sangre fue recogida en tubos plásticos que contenían 0,1 volúmenes de citrato de sodio 3,8% para las determinaciones de fibrinógeno y factor VII plasmáticos, y en tubos de cristal secos para las determinaciones de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) séricos.

El plasma se obtuvo por centrifugación de la sangre a 1.000 × g durante 15 min a temperatura ambiente y fueron almacenados a –70 °C en alícuotas hasta su utilización.

La concentración plasmática de fibrinógeno fue cuantificada mediante el método coagulométrico de Clauss[7] (reactivos Diagnostica Stago).

La actividad del factor VII (F VIIc) en el plasma se determinó por el método coagulométrico[8], para lo cual se utilizó tromboplastina de cerebro de conejo Neoplastin Plus y plasma deficiente en factor VII (Diagnostica Stago), y plasma al 100% (Immuno AG).

Las concentraciones séricas de CT y TG fueron cuantificadas mediante *kits* de diagnóstico de Boehringer Manheim.

Todos los pacientes mantenían los tratamientos médicos habituales en el momento del estudio (antagonistas de los canales del calcio, diuréticos, bloqueadores beta y antiagregantes plaquetarios).

Análisis estadístico

Se realizó la comparación de las medias de las variables cuantitativas estudiadas en los pacientes y en los controles mediante el test de la t de Student para datos independientes.

Se compararon entre sí los 4 subgrupos de pacientes (angina inestable, historia de infarto, aterosclerosis de miembros inferiores o con más de una manifestación de aterotrombosis) con respecto al fibrinógeno y el F VIIc mediante el test ANOVA.

Se aplicó el test de correlación de Pearson entre variables. Se realizó el análisis de distribución de frecuencia de las concentraciones de fibrinógeno en la muestra total estudiada y se determinaron sus quintiles. Además, se realizó el análisis de linealidad entre las concentraciones de fibrinógeno y el porcentaje de sujetos con enfermedades aterotrombóticas en la población estudiada, para lo cual se empleó el test de Mantel Haenzel.

Se utilizó el procedimiento de regresión logística para evaluar el efecto de un grupo de variables (fibrinógeno, índice de masa corporal, edad, sexo, hábito de fumar, hipertensión, CT, TG y raza), posiblemente predictoras del riesgo de pertenecer al grupo de los pacientes en la población estudiada de 257 sujetos.

El índice de masa corporal, el CT y los TG tuvieron como referencia el primer tercil. Se consideró la raza negra (entre las alternativas negra, blanca y mestiza) como referencia.

Se obtuvieron los componentes de la ecuación de regresión logística cuando se incluyeron en el análisis todas las variables menos la raza y cuando también se incluyó esta variable.

Tabla 1. Valores de factor VIIc, fibrinógeno, variables lipídicas e índice de masa corporal en los individuos con enfermedades aterotrombóticas y controles sanos

Variable	Controles (n = 134)	Pacientes (n = 123)	p
Fibrinógeno (g/l)	2,56 ± 0,74	2,83 ± 0,88	0,0043
Factor VIIc (%)	96,1 ± 36,0	100,4 ± 36,3	0,1741
Colesterol total (mmol/l)	4,54 ± 1,10	4,83 ± 1,15	0,0226
Triglicéridos (mmol/l)	1,23 ± 0,72	1,92 ± 1,07	0,0000
Índice de masa corporal (kg/m^2)	24,05 ± 3,71	31,93 ± 3,64	0,0130

Las comparaciones se realizaron mediante el test de la t de Student para datos independientes.

Con respecto al fibrinógeno, el punto de referencia se fue desplazando hasta encontrar el intervalo de concentraciones que diera una ecuación de regresión logística con mayor capacidad para identificar correctamente a los pacientes y los controles.

En todos los casos se consideraron como estadísticamente significativas las diferencias con p inferior a 0,05.

Resultados

En la tabla 1 se exponen las medias ± DE para el fibrinógeno, factor VII, colesterol, triglicéridos e índice de masa corporal. Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles para todas estas variables, con la única excepción del F VIIc. Como se puede observar, la concentración de fibrinógeno es superior en los pacientes analizados en conjunto (de forma independiente del tipo de enfermedad y de la multiplicidad o no de ellas) con respecto a los sujetos sanos.

La comparación por ANOVA de los valores de fibrinógeno correspondientes a los 4 subgrupos de pacientes se realizó con el objetivo de identificar eventuales diferencias que pudieran sugerir la existencia de una asociación de esta variable con una determinada manifestación de aterotrombosis o con la multiplicidad de estos acontecimientos. Sin embargo, no se obtuvo diferencia significativa entre los grupos (p = 0,484).

El ANOVA de los datos de factor VII de los 4 subgrupos de pacientes se realizó con el objeto de identificar algún incremento que pudiera haber sido soslayado por la unión de todos los pacientes en un grupo, de forma independiente de la enfermedad y de la multiplicidad o no de manifestaciones de aterotrombosis. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los 4 subgrupos de pacientes con respecto al F VIIc. El valor de la media correspondiente a los pacientes anginosos (108,7%) fue estadísticamente superior a la de los controles (96,1%), con una p = 0,028.

El análisis de correlación del fibrinógeno y el F VIIc con la edad, el índice de masa corporal, el CT y los TG, arrojó resultados estadísticamente significativos entre el fibrinógeno y el índice de masa corporal y los TG (p = 0,000 y 0,029, respectivamente, y coeficiente de correlación, 0,2361 y 0,2366, respectivamente). Hubo asociación estadística del F VIIc con el índice de masa corporal y los TG (p = 0,008 y 0,031, respectivamente, y coeficiente de correlación, 0,1650 y 0,1345, respectivamente). No hubo modificación de los resultados cuando se tomó en consideración la variable grupo.

Tabla 2. Componentes de la ecuación de regresión logística obtenida a partir del análisis de los datos correspondientes a 257 sujetos (134 controles y 123 pacientes con diferentes enfermedades aterotrombóticas)

Variable	p	e^{β}	IC del 95%
Fibrinógeno > 2,2 (g/l)	0,0009	3,82	1,72-8,58
Hipertensión	0,0000	50,24	15,80-164,02
Hábito de fumar	0,0042	2,71	1,35-5,42

e^{β}: riesgo relativo; p = probabilidad; IC: intervalo de confianza.
La variable dependiente fue la presencia o no de una enfermedad aterotrombótica, mientras que las variables consideradas independientes fueron: fibrinógeno, hábito de fumar, hipertensión, índice de masa corporal, sexo, colesterol total y triglicéridos.

Mediante el análisis de distribución de frecuencias de las concentraciones de fibrinógeno en los 257 sujetos que participaron en el estudio se obtuvieron los siguientes intervalos quintiles: < 1,92; 1,92-2,38; 2,38-2,71; 2,71-3,21; > 3,21 g/l. Hubo un incremento del porcentaje de pacientes por quintil, que varió de 37,5 en el primero a 62,5 en el último, lo que demostró un comportamiento lineal por el test de Mantel-Haenszel con una p < 0,022.

El análisis de regresión logística, que incluyó como variables independientes la concentración de fibrinógeno (en las alternativas: ≤ 2,2 y > 2,2 g/l), la edad (como variable continua), el sexo, el hábito de fumar, la hipertensión arterial, el CT (en intervalos terciles < 4,7; 4,17-5,06; > 5,16) y los TG (como variable continua), reconoció como variables predictoras del riesgo de pertenecer al grupo de los pacientes al fibrinógeno, el hábito de fumar y la hipertensión arterial. En la tabla 2 se exponen los valores de los componentes de la ecuación de re-

Tabla 3. Componentes de la ecuación de regresión logística obtenida a partir del análisis de los datos correspondientes a 257 individuos (134 controles y 123 pacientes con diferentes enfermedades aterotrombóticas)

Variable	p	e^{β}	IC del 95%
Fibrinógeno > 2,2 (g/l)	0,0017	3,58	1,58-8,85
Hipertensión	0,0000	57,04	15,64-181,27
Mestiza	0,0035	1,31	0,50-3,42
Blanca	0,0012	0,35	0,13-0,92
Hábito de fumar	0,0042	2,71	1,58-6,55

e^{β}: riesgo relativo; p: probabilidad; el color de la piel negra fue tomada como punto de referencia; IC: intervalo de confianza.
La variable dependiente fue la presencia o no de una enfermedad aterotrombótica, mientras que las variables consideradas independientes fueron: fibrinógeno, hábito de fumar, hipertensión, índice de masa corporal, sexo, colesterol total, triglicéridos y color de la piel.

Tabla 4. Clasificación de los individuos como sanos o pacientes con alguna enfermedad aterotrombótica de acuerdo con el análisis de regresión logística

Observados	Clasificación por el sistema		Diagnóstico correcto (%)
	Controles	Pacientes	
Controles	95	20	82,71
Pacientes	25	93	78,81
Global			80,69

Los resultados fueron obtenidos a partir del análisis de los datos correspondientes a 257 sujetos (134 sanos y 123 con diferentes enfermedades aterotrombóticas). Se consideraron como variables independientes las siguientes: fibrinógeno, hábito de fumar, hipertensión, índice de masa corporal, sexo, colesterol total y triglicéridos.
El análisis de regresión logística identificó el fibrinógeno, el hábito de fumar y la hipertensión como variables predictoras del riesgo aterotrombótico.

gresión logística, donde e^{β} es el riesgo relativo de pertenecer al grupo de los pacientes con respecto a las condiciones de referencia para cada variable (fibrinógeno ≤ 2,2, no fumar, ausencia de hipertensión). Como se observa, el riesgo casi se cuadriplica cuando la concentración de fibrinógeno supera los 2,2 g/l, es casi tres veces mayor en los fumadores y es 50 veces mayor en los hipertensos.

En la tabla 3 se presentan los componentes de la ecuación de regresión logística cuando se incluyó la raza entre las variables independientes, que también fue reconocida como una variable predictora del riesgo de pertenecer al grupo de pacientes. Esta inclusión hizo que el riesgo relativo asociado al fibrinógeno > 2,2 g/l descendiera en unas décimas y que disminuyera la significación, aunque la p siguió siendo menor de 0,01. Algo similar sucedió con el hábito de fumar, mientras que hubo un ligero incremento en el riesgo relativo asociado a la hipertensión.

El riesgo relativo fue un 31% superior en los sujetos mestizos y aproximadamente un tercio en los de raza blanca con respecto a los de raza negra.

En la tabla 4 se expone la especificidad de la ecuación de regresión logística para predecir si un sujeto es sano o padece una enfermedad aterotrombótica, y en la tabla 5, la especificidad de la ecuación obtenida cuando se incluyó la raza entre las variables independientes. En ambos casos la probabilidad de identificar correctamente a un sujeto como sano es superior al 80%, mientras que la probabilidad de identificar correctamente a un enfermo es superior al 70%. La inclusión de la raza incrementó la capacidad de identificar correctamente a los sujetos sanos, pero se redujo la de identificar correctamente a los enfermos.

Tabla 5. Clasificación de los individuos como sanos o pacientes con alguna enfermedad aterotrombótica de acuerdo con el análisis de regresión logística

Observados	Clasificación por el sistema		Diagnóstico correcto (%)
	Controles	Pacientes	
Controles	110	15	88,00
Pacientes	29	91	75,83
Global			82,04

Los resultados fueron obtenidos a partir del análisis de los datos correspondientes a 257 sujetos (134 sanos y 123 con diferentes enfermedades aterotrombóticas). Se consideraron como variables independientes las siguientes: fibrinógeno, hábito de fumar, hipertensión, índice de masa corporal, sexo, colesterol total, triglicéridos y color de la piel.
El análisis de regresión logística identificó el fibrinógeno, el hábito de fumar, la hipertensión y el color de la piel como variables predictoras del riesgo aterotrombótico.

En la tabla 6 se resumen las probabilidades de pertenecer al grupo de pacientes cuando se toman en consideración el fibrinógeno, la hipertensión y el hábito de fumar como variables predictoras.

Como puede observarse, existe un incremento progresivo del riesgo relativo desde el sujeto con una concentración plasmática de fibrinógeno inferior o igual a 2,2 g/l, no fumador ni hipertenso al sujeto con una concentración plasmática de fibrinógeno superior a 2,2 g/l, fumador e hipertenso.

Discusión

Cuando se analizan las diferentes investigaciones en las que se ha evaluado la posible asociación entre el factor VII en su forma antigénica o coagulante y las diferentes manifestaciones patológicas de la aterosclerosis, se puede observar una gran variabilidad en los resultados obtenidos[9]. En nuestro

Tabla 6. Riesgo relativo de pertenecer al grupo de pacientes con alguna enfermedad aterotrombótica calculados a partir de un análisis de regresión logística

Variables predictoras del riesgo			p
Fibrinógeno	Hipertensión	Fumador	
≤ 2,2	No	No	0,101
	No	Sí	0,233
	Sí	No	0,849
	Sí	Sí	0,938
> 2	No	No	0300
	No	Sí	0,537
	Sí	No	0,956
	Sí	Sí	0,983

Los resultados fueron obtenidos a partir del análisis de los datos correspondientes a 257 sujetos (134 sanos y 123 con diferentes enfermedades aterotrombóticas). Se consideraron como variables independientes las siguientes: fibrinógeno, hábito de fumar, hipertensión, índice de masa corporal, sexo, colesterol total y triglicéridos. p: probabilidad.
El análisis de regresión logística identificó el fibrinógeno, el hábito de fumar y la hipertensión como variables predictoras.

estudio no encontramos diferencias entre pacientes y controles cuando los primeros fueron analizados en conjunto; sin embargo, cuando se analizaron los distintos subgrupos constituidos por los pacientes con historia de infarto agudo de miocardio, angina inestable, aterosclerosis de miembros inferiores y más de una manifestación, encontramos un incremento estadísticamente significativo en los pacientes anginosos con respecto a los controles, donde ese incremento en F VIIc pudiera ser un reflejo de una situación procoagulante crónica característica de esta enfermedad.

A diferencia del F VIIc, el fibrinógeno fue estadísticamente superior en los pacientes analizados en bloque que en los controles sanos. Sin embargo, no hubo diferencias entre los 4 subgrupos de pacientes entre sí, lo que sugiere que el incremento en el fibrinógeno, observado en los pacientes, está relacionado con la aterotrombosis *per se*.

El análisis de algunas variables que pudieran influir sobre los valores de F VIIc y de fibrinógeno demostró una asociación estadística en ambos casos con el índice de masa corporal y los TG; sin embargo, los bajos valores de los coeficientes de correlación le restan significación biológica al hallazgo.

Se encontró una relación lineal entre la concentración de fibrinógeno y el porcentaje de sujetos con alguna enfermedad aterotrombótica, lo que demuestra la existencia de una relación dosis-efecto entre el fibrinógeno y la aterotrombosis.

Mediante el análisis multivariado por regresión logística se reconoció la concentración de fibrinógeno, el hábito de fumar, la hipertensión y el color de la piel mestiza como situaciones predisponentes al riesgo de pertenecer al grupo de pacientes, entre un grupo de variables independientes que incluía, además, la edad, el índice de masa corporal, el CT y los TG.

Los mestizos tuvieron un riesgo ligeramente superior que los sujetos de raza negra, mientras que los de raza blanca tuvieron un tercio del riesgo de los de raza negra de pertenecer al grupo de enfermos. No se dispone de datos suficientes para explicar este resultado, que puede estar influido por el criterio subjetivo que se empleó para determinar la raza y por la proporción en que estos grupos raciales aparecen en nuestra población. No obstante, es un dato interesante que debe tomarse en consideración en investigaciones futuras.

La ecuación obtenida cuando en el análisis se incluyó la raza, tuvo la mayor capacidad de identificar de forma correcta a los sujetos enfermos, por lo que nos pareció más conveniente no incluir la raza entre las variables para la confección de una tabla de probabilidades de aterotrombosis, ya que desde el punto de vista clínico podría ser más costoso equivocarse al clasificar a un sujeto como sano que el clasificarlo como enfermo.

En 1997 se publicó un nomograma para el cálculo del riesgo de aterotrombosis a partir de los resultados del estudio de Framingham[10], que no incluye las variables hemostáticas, cuya contribución independiente del riesgo aterotrombótico se está evaluando en la actualidad en este estudio[11].

De las dos variables hemostáticas estudiadas, el fibrinógeno y el F VIIc, sólo la primera se comportó como una variable predictora del riesgo, lo que sugiere que el fibrinógeno, y no el factor VII, debería ser utilizado en el diagnóstico de éste. La identificación de la concentración de fibrinógeno por encima de la que existe un mayor riesgo constituye un dato importante que se obtiene por primera vez en nuestro país y que tiene un valor práctico.

No es sorprendente el hecho de que el hábito de fumar y la hipertensión arterial fueran las variables predictoras restantes, ya que son factores de riesgo muy conocidos.

La tabla de probabilidades de riesgo que hemos obtenido constituye una aproximación inicial al diseño de un método práctico para el diagnóstico de riesgo de enfermedades aterotrombóticas en la población cubana.

En conclusión, los resultados obtenidos sugieren que la dosificación del fibrinógeno, pero no del factor VIIc, pudiera ser utilizada para el diagnóstico

del riesgo de enfermedades aterotrombóticas en Cuba. Las futuras investigaciones estarán encaminadas a identificar otras variables que incrementen la especificidad y sensibilidad del método y a comprobar la consistencia de estos hallazgos.

Bibliografía

1. Meade T W, Stirling Y, Thonson SG et al. An international comparison of haemostasis variables in the study of ischaemic heart disease. Int J Epidemiol 1986; 15: 331-336.
2. Heinrich J, Balleisen L, Schalte H, Assman G, Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. Aterosclerosis 1991; 91: 191-206.
3. Cortelloro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanossi C, Catalano M, De Gaetano G et al. The PLAT Study Group. The PLAT Study: haemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients: principal results. Arterioscler Thromb 1991; 11: 540-546.
4. Heinrich J, Balleisen L, Soliulte H, Sesman G, Von de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM Study in healthy men. Arterioscler Thromb 1994; 14: 34-39.
5. Sociedad Española de Aterosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga de la Lucha Contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Clin Invest Arteriosclerosis 1994; 6: 62-102.
6. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Nueva York: NIH, 1993; 1088.
7. Clauss A. Gerinung Physiologishe schnell Methoden zur Bestimung des Fibrinogens. Acta Haematol 1957; 17: 237-246.
8. Owren PA. Dosage des Facteurs VII rt X. Rev Haemat 1952; 7: 147-140.
9. García M. Factor VII y enfermedad aterotrombótica. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 1998; 11: 151-154.
10. McCormack JP, Levine M, Rangno RE. Primary prevention of heart disease and stroke: a simplified approach to estimating risk of events and making drug treatment decisions. Can Med Assoc 1997; 157: 422-428.
11. Kannel WB. The Framingham Study: its 50 year legacy and future promise. J Atherosc Thromb 2000; 6: 60-66.